

Υπογλυκαιμία.

Β. Λαμπαδιάρη

Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας



**Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Διαβητολογικό Κέντρο
& Μονάδα Έρευνας του Πανεπιστημίου Αθηνών
Πανεπιστημιακό Γ.Ν "ΑΤΤΙΚΟΝ"**

- Ασθενής 52 ετών με ΣΔ2 από 3ετίας υπό θεραπεία με γλιμεπιρίδη/μετφορμίνη βρίσκεται στις 10:00 το πρωί στο αγρόκτημά του να σκάβει. Έχει καταναλώσει ένα ελαφρύ πρωινό στις 7:30 το πρωί.
- Ξαφνικά αισθάνεται να τρέμει, να ιδρώνει και να μη βλέπει καθαρά, ενώ αισθάνεται έντονη πείνα.
- Βγάζει από την τσεπη του ένα κουτάκι χυμό πορτοκάλι και το πίνει άμεσα, ενώ λάμβάνει και ένα μπισκοτό
- Σε 4-5 λεπτά αρχίζει να αισθάνεται καλύτερα
- Μια ώρα μετα είναι καλύτερα αλλά έχει έντονο πονοκεφαλό.



Ορισμός - Ταξινόμηση

1. Σοβαρή

Επεισόδιο κατά το οποίο ο ασθενής χρειάζεται βοήθεια από άλλο άτομο για λήψη CHO, γλυκαγόνης κλπ. Μπορεί να μην υπάρχει εργαστηριακή τεκμηρίωση άμεσα, αλλά η νευρολογική ανάκαμψη με την επάνοδο της γλυκόζης στο φυσιολογικό θεωρείται επαρκής απόδειξη.

2. Συμπτωματική - τεκμηριωμένη

Επεισόδιο με κλασσικά συμπτώματα και μέτρηση γλυκόζης πλάσματος $<70 \text{ mg/dL}$ ($<3.9 \text{ mmol/L}$).

3. Ασυμπτωματική

Επεισόδιο χωρίς τα τυπικά συμπτώματα αλλά με μέτρηση γλυκόζης πλάσματος $<70 \text{ mg/dL}$ ($<3.9 \text{ mmol/L}$).

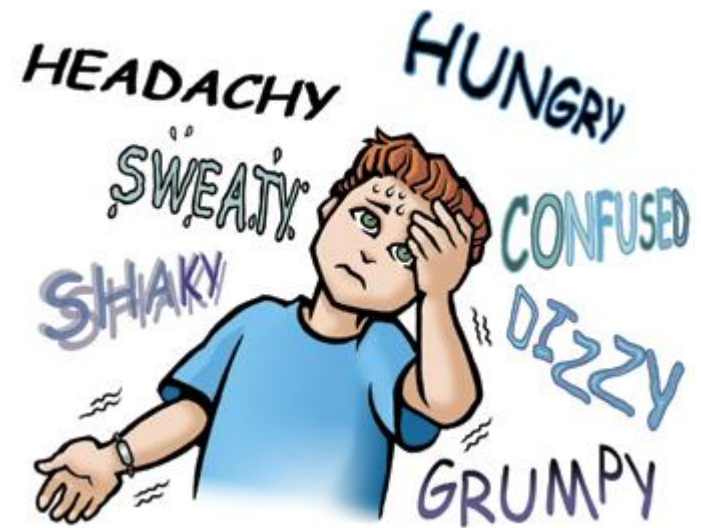
Ορισμός-Ταξινόμηση (συνέχεια)

4. Πιθανή συμπτωματική υπογλυκαιμία

Επεισόδιο με τυπικά συμπτώματα που όμως **δεν** συνοδεύονται από μέτρηση γλυκόζης πλάσματος $<70 \text{ mg/dL}$ ($<3.9 \text{ mmol/L}$).

5. Ψευδο-υπογλυκαιμία

Επεισόδιο κατά το οποίο το άτομο με διαβήτη αναφέρει κάποια από τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας αλλά η μετρημένη γλυκόζη πλάσματος είναι $>70 \text{ mg/dL}$ ($>3.9 \text{ mmol/L}$) με καθοδική όμως τάση



Διάγνωση

Τριάδα του Whipple:

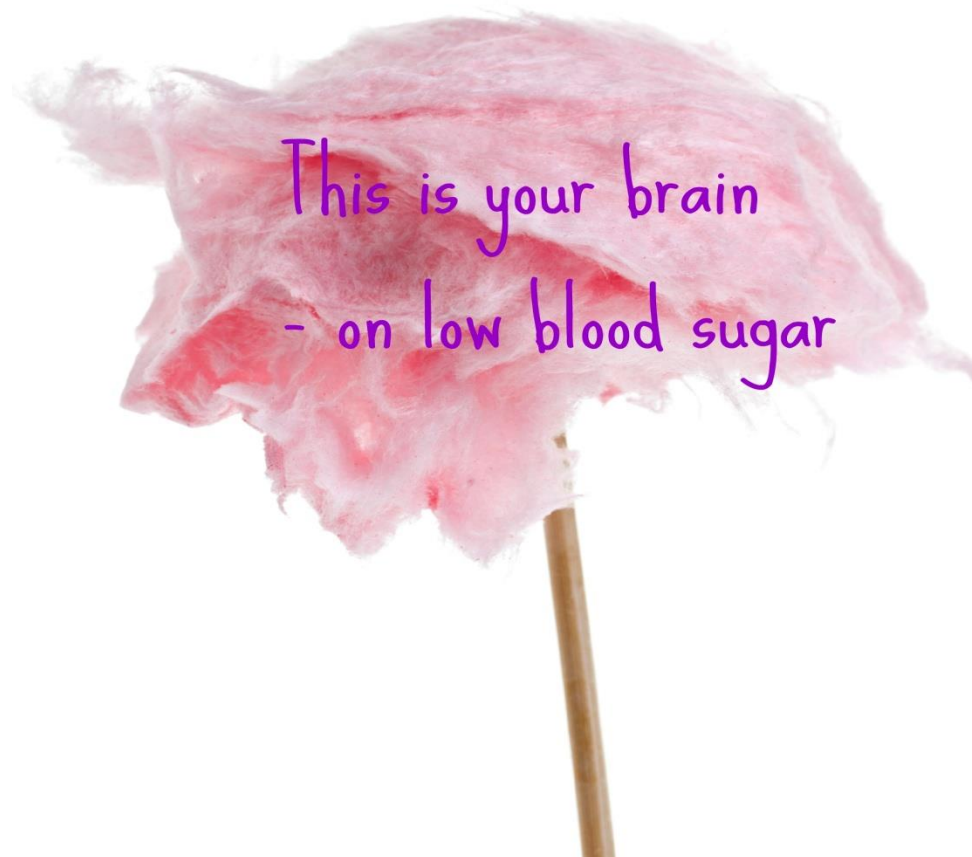
1. Συμπτώματα-σημεία υπογλυκαιμίας
 2. Τεκμηρίωση υπογλυκαιμίας
 3. Υποχώρηση συμπτωμάτων με τη χορήγηση γλυκόζης
- Πρέπει να σκεφτόμαστε τη διάγνωση σε κάθε περίπτωση μεταβολών της συνείδησης
 - Άμεση μέτρηση παρά την κλίνη σε όλους τους ασθενείς που εμφανίζονται με εικόνα ΑΕΕ, σπασμούς, ναρκοληψία, ψυχωσικό επεισόδιο.

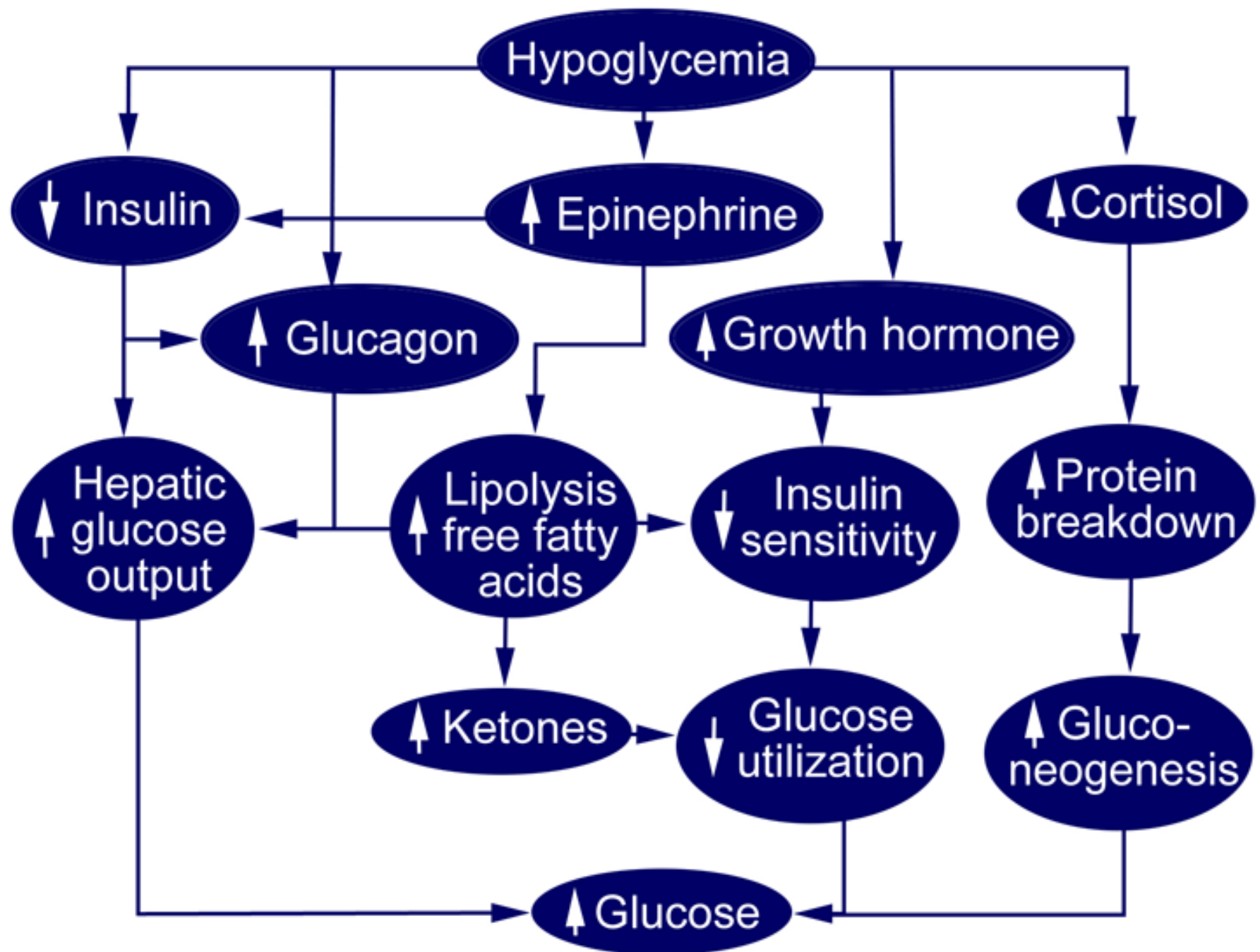
Η υπογλυκαιμία συνήθως είναι αδιάγνωστη

- Η συνεχής καταγραφή γλυκόζης (continuous glucose monitoring system, CGMS) έδειξε ότι η αδιάγνωστη / ασυμπτωματική υπογλυκαιμία είναι συχνή

- 63% με ΣΔτ1,
- 47% με ΣΔτ2

...των ασθενών είχαν
υπογλυκαιμικά επεισόδια (n=70)





ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

- 72-108 mg% - Φ.Τ
- < 81 mg% - μείωση έκκρισης ινσουλίνης
- < 65-70 mg% - αύξηση έκκριση γλυκαγόννης & αδρεναλίνης
- < 50-55 mg% - νευρογενή & υπογλυκαιμικά συμπτώματα

- ❖ Τα αποθέματα γλυκογόνου είναι περιορισμένα και εξαντλούνται μετά από νηστεία 24-48 ωρών
- ❖ Μετά από παρατεταμένη νηστεία, η γλυκονεογένεση είναι η πρωταρχική πηγή γλυκόζης
- ❖ Οι τιμές τροποποιούνται προς τα πάνω σε κακώς ρυθμιζόμενο ΣΔ & το αντίθετο



SWEATING



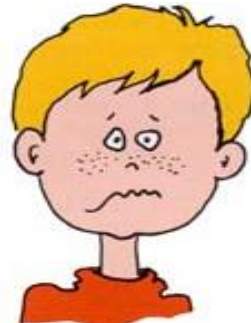
IRRITABILITY

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

Αδρενεργικές 30-50 mg/dl Νευρογλυκοπενικές < 30 mg/dl

- Ταχυκαρδία
- Νευρικήτητα
- Παραισθησίες
- Επιθετικότητα
- Αδυναμία συγκέντρωσης

- Σύγχυση
- Διατ. συμπεριφοράς
- Διατ. όρασης
- Υποθερμία
- Τρόμος, μυοκλονίες, σπασμοί
- Λήθαργος
- κώμα





6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: *Standards of Care in Diabetes—2024*

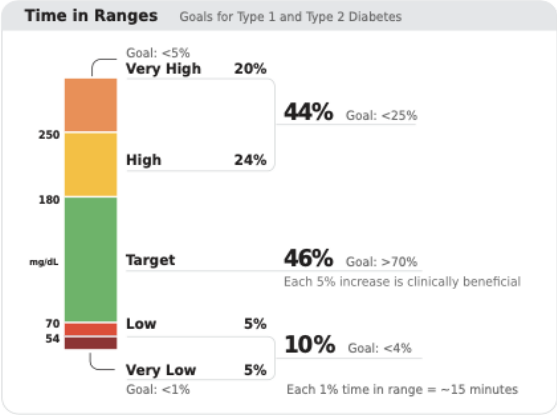
American Diabetes Association
Professional Practice Committee*

Diabetes Care 2024;47(Suppl. 1):S111–S125 | <https://doi.org/10.2337/dc24-S006>

Table 6.2—Standardized CGM metrics for clinical care in nonpregnant individuals with type 1 or type 2 diabetes

Metric	Interpretation	Goals
1. Number of days CGM device is worn		14-day wear for pattern management
2. Percentage of time CGM device is active		70% of data from 14 days
3. Mean glucose	Simple average of glucose values	*
4. Glucose management indicator	Calculated value approximating A1C (not always equivalent)	*
5. Glycemic variability (%CV) target	Spread of glucose values	≤36%†
6. TAR: % of readings and time >250 mg/dL (>13.9 mmol/L)	Level 2 hyperglycemia	<5% (most adults); <10% (older adults)
7. TAR: % of readings and time 181–250 mg/dL (10.1–13.9 mmol/L)	Level 1 hyperglycemia	<25% (most adults); <50% (older adults)‡
8. TIR: % of readings and time 70–180 mg/dL (3.9–10.0 mmol/L)	In range	>70% (most adults); >50% (older adults)
9. TBR: % of readings and time 54–69 mg/dL (3.0–3.8 mmol/L)	Level 1 hypoglycemia	<4% (most adults); <1% (older adults)§
10. TBR: % of readings and time <54 mg/dL (<3.0 mmol/L)	Level 2 hypoglycemia	<1%

AGP Report: Continuous Glucose Monitoring



Test Patient DOB: Jan 1, 1970

14 Days: August 8–August 21, 2021

Time CGM Active: 100%

Glucose Metrics

Average Glucose.....**175** mg/dL
Goal: <154 mg/dL

Glucose Management Indicator (GMI) **7.5%**
Goal: <7%

Glucose Variability **45.5%**
Defined as percent coefficient of variation
Goal: ≤36%

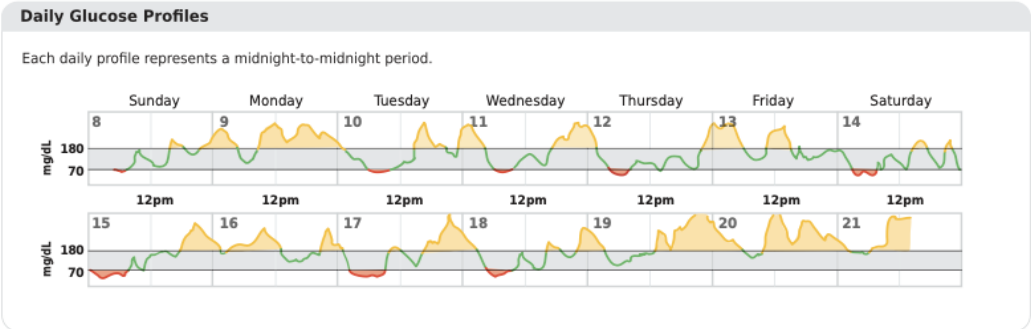
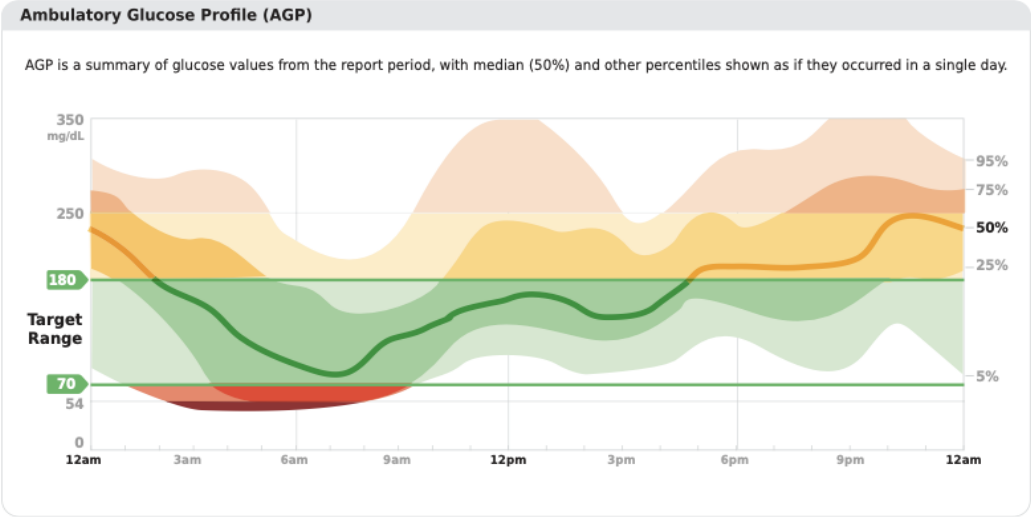


Table 6.1—Equivalent A1C levels and estimated average glucose (eAG)

A1C (%)	mg/dL*	mmol/L
5	97 (76–120)	5.4 (4.2–6.7)
6	126 (100–152)	7.0 (5.5–8.5)
7	154 (123–185)	8.6 (6.8–10.3)
8	183 (147–217)	10.2 (8.1–12.1)
9	212 (170–249)	11.8 (9.4–13.9)
10	240 (193–282)	13.4 (10.7–15.7)
11	269 (217–314)	14.9 (12.0–17.5)
12	298 (240–347)	16.5 (13.3–19.3)

Table 6.4—Classification of hypoglycemia

Glycemic criteria/description	
Level 1	Glucose <70 mg/dL (<3.9 mmol/L) and ≥54 mg/dL (≥3.0 mmol/L)
Level 2	Glucose <54 mg/dL (<3.0 mmol/L)
Level 3	A severe event characterized by altered mental and/or physical status requiring assistance for treatment of hypoglycemia, irrespective of glucose level

Reprinted from Agiostratidou et al. (70).

Table 6.6—Median monthly (30-day) AWP and NADAC of glucagon formulations in the U.S.

Product	Form(s)	Median AWP* (min, max)	Median NADAC* (min, max)	Dosage(s)
Glucagon	Injection powder with diluent for reconstitution	\$266 (\$194, \$369)	\$249 (\$225, \$273)	1 mg
Glucagon	Nasal powder	\$337	\$270	3 mg
Glucagon	Prefilled pen, prefilled syringe	\$368	\$285	0.5 mg, 1 mg
Dasiglucagon	Prefilled pen, prefilled syringe	\$371	NA	0.6 mg

Table 6.5—Assessment of hypoglycemia risk among individuals treated with insulin, sulfonylureas, or meglitinides

Clinical/biological risk factors	Social, cultural, and economic risk factors
Major risk factors • Recent (within the past 3–6 months) level 2 or 3 hypoglycemia • Intensive insulin therapy* • Impaired hypoglycemia awareness • End-stage kidney disease • Cognitive impairment or dementia	Major risk factors • Food insecurity • Low-income status§ • Homelessness • Fasting for religious or cultural reasons
Other risk factors • Multiple recent episodes of level 1 hypoglycemia • Basal insulin therapy* • Age ≥ 75 years† • Female sex • High glycemic variability‡ • Polypharmacy • Cardiovascular disease • Chronic kidney disease (eGFR < 60 mL/min/1.73 m² or albuminuria) • Neuropathy • Retinopathy • Major depressive disorder	Other risk factors • Low health literacy • Alcohol or substance use disorder

Table 6.7—Components of hypoglycemia prevention for individuals at risk for hypoglycemia at initial, follow-up, and annual visits

Hypoglycemia prevention action	Initial visit	Every follow-up visit	Annual visit
Hypoglycemia history assessment	✓	✓	✓
Hypoglycemia awareness assessment	✓		✓
Cognitive function and other hypoglycemia risk factor assessment	✓		✓
Structured patient education for hypoglycemia prevention and treatment	✓	✓*	✓*
Consideration of continuous glucose monitoring needs	✓	✓	✓
Reevaluation of diabetes treatment plan with deintensification, simplification, or agent modification as appropriate	✓	✓†	✓†
Glucagon prescription and training for close contacts for insulin-treated individuals or those at high hypoglycemic risk	✓		✓
Training to reestablish awareness of hypoglycemia	✓‡		✓‡

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ
ΝΗΣΤΕΙΑΣ

1

ΠΡΩΪΝΟ

ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ

ΒΡΑΔΥΝΟ

ΥΠΝΟΣ

08:00

14:00

20:00

24:00

ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

2

3

ΦΑΡΜΑΚΑ

ΑΣΚΗΣΗ

ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΝΗΣΤΕΙΑΣ (1)

ΑΥΞΗΜΕΝΗ “ΔΡΑΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ”

- Ινσουλίνωμα, νησιδιοβλάστωση
- Ενέσεις ινσουλίνης (χωρίς να χρειάζονται)
- Λήψη σουλφονυλουριών (χωρίς να χρειάζονται)
- Αυτο-αντισώματα ινσουλινικού υποδοχέα
- Έκκριση IGFs (κακοήθεις όγκοι, κυρίως μεσεγχυματικοί)
- Άσκηση (έντονη – παρατεταμένη)
- εμμένουσα υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία βρεφών
- παρεντερική διατροφή + ινσουλινοθεραπεία
- υπερινσουλιναιμία σε νεογνά διαβητικών μητέρων

ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΝΗΣΤΕΙΑΣ (2)

ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/σ. Κυανωτική καρδιοπάθεια
- Σηπτικό shock
- Ανεπάρκεια ενδοκρινών αδένων
- πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις, α' παθές ηπάτωμα

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗΣ

- Νεφρική ανεπάρκεια
- νεογνά πολύ μικρού βάρους

ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΣΤΕΡΗΣΗ ΤΡΟΦΗΣ (Anorexia Nervosa)

ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΚΑΡΚΙΝΟΜΑΤΩΣΗ

ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΝΗΣΤΕΙΑΣ (3)

ΣΠΑΝΙΟΤΕΡΑ ΑΙΤΙΑ

- σ.Reye
- σ.Beckwith-Wiedmann
- εμβρυϊκή ερυθροβλάστωση
- νοσήματα αποθήκευσης γλυκογόνου
- κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη
- κληρονομικές διαταραχές στο μεταβολισμό λιπών/αμινοξέων
- ανεπάρκεια καρνιτίνης
- κληρονομική διαταραχή GLUT1 υποδοχέα στον εγκέφαλο

ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΔΡΑΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

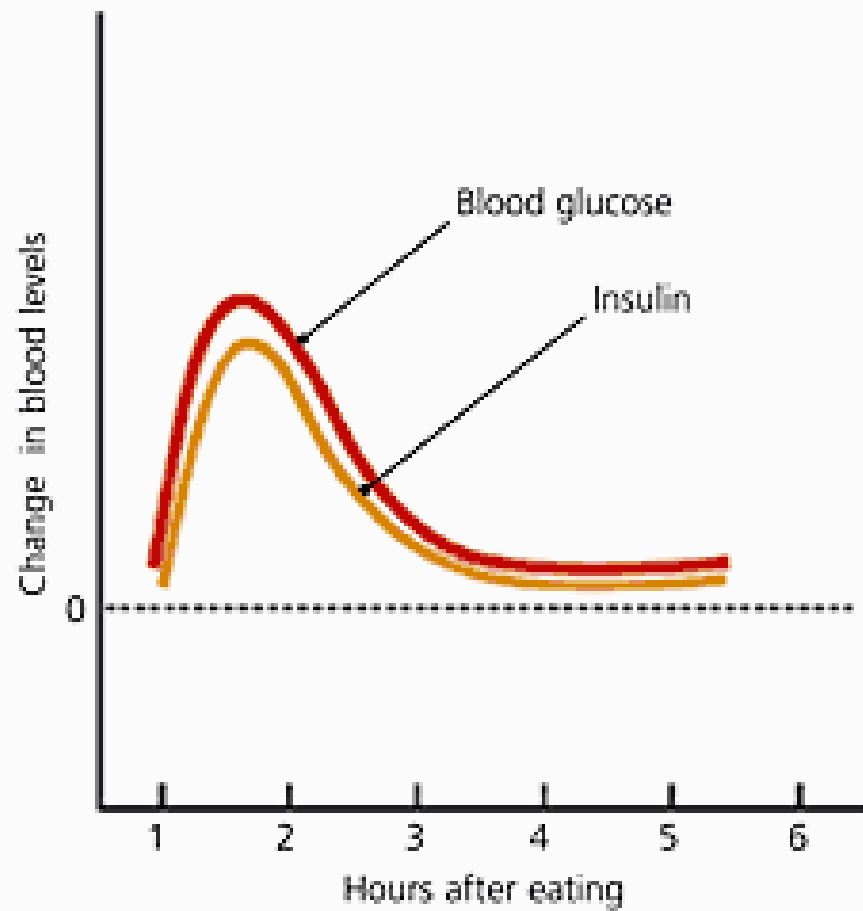
- Διαταραχή κένωσης στομάχου (χειρουργικές επεμβάσεις)
- Αντιδραστική υπογλυκαιμία

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

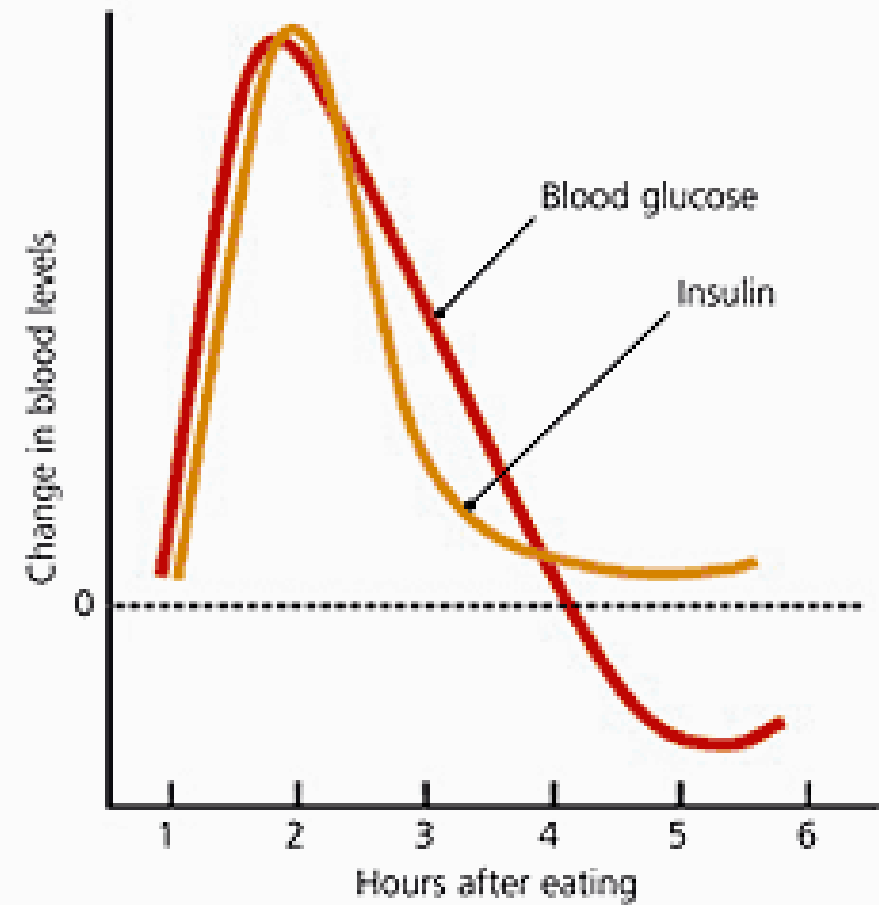
- **Περίσσεια ινσουλίνης ή αντιδιαβητικών δισκίων**
 - παράλειψη γεύματος
 - έντονη άσκηση χωρίς ανάλογο γεύμα
 - κακός συγχρονισμός ινσουλίνης & γευμάτων
 - συνυπάρχουσες παθήσεις
 - κακή απορρόφηση ινσουλίνης
- **Κατάχρηση αλκοόλ**
- **Ινσουλινώματα**
- **Αντιδραστική υπογλυκαιμία μετά γεύμα**



Low-Glycemic-Index Foods



High-Glycemic-Index Foods



Καμπύλη σακχάρου με από του στόματος χορήγηση 75 gr γλυκόζης (OGTT)

	Χρόνος (min)	Γλυκόζη (mg/dl)	Ινσουλίνη (μU/ml)
FPG	-30	87	22,0
	0	91	28,4
	30	215	114
	60	269	143
	90	271	155
PPG	120	201	84,4
	150	132	64,5
	180	104	48,3
	240	71	25,8
	300	55	11,0

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

ΦΑΡΜΑΚΟ

- Σαλικυλικά
- Αλοπεριδόλη
- Προποξυφαίνη
- Αιθανόλη
- Β-Αναστολείς
- Ινσουλίνη
- Μυοκτόνα
- Αιφνίδια διακοπή
γλυκοκορτικοειδών

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Άγνωστος

Άγνωστος

Άγνωστος

Αναστολή γλυκονεογένεσης

Αναστολή γλυκογονόλυσης

Αύξηση κατανάλωσης γλυκόζης

>>

Ανεπάρκεια επινεφριδίων

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ (2)

ΦΑΡΜΑΚΟ

- Δισοπυραμίδη
- Πενταμιδίνη
- Τριμεθοπρίμη-
Σουλφαμεθοξαζόλη
- Κινίνη
- Κινιδίνη
- Σουλφονυλουρίες
- Νεώτερες κινολόνες
(Gatifloxacin)

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Έκκριση ινσουλίνης

>>

>>

>>

>>

>>

>>

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ-ΤΟΞΙΝΕΣ

Ινσουλίνη
Σουλφονουλιδίες
Σαλικυλικά
Αλκοόλ
Χασίς

ΥΠΟΓΛ. ΝΗΣΤΕΙΑΣ

Δοκιμασία νηστείας
(48-72 ώρες)

$G < 40 \text{mg/dl}$

Ινσουλίνη/ C-πεπτίδιο

Αποκλεισμός εξωγενούς
Ινσουλίνης/ Σουλφονουλιδιών

Αυξημένα

Ινσουλίνωμα
(εντοπισμός -
αγγειογραφία,
χειρουργείο)

Μειωμένα

Όγκοι, Ηπατική
δυσλειτουργία,
Νεφρ. Ανεπάρκεια,
Ενδοκρινοπάθειες,
Αυτοάνοση

ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΟΓΛ.

(Αποκλεισμός υπογλ. νηστείας)

Δοκιμασία μικτού
γεύματος + ΟGTT

+

Χειρ.
επέμβαση

Δοκιμασία
κινητικότητας

Μικρά-συχνά γεύματα με
σύμπλοκους υδατάνθρακες

Όχι
επέμβαση

Test νηστείας

Χρόνος (ώρες από την έναρξη)	Γλυκόζη (mg/dl)	Ινσουλίνη (μU/ml)	C-Πεπτίδιο (ng/ml)
0	101	2.2	1.5
2	107	4.5	1.6
4	107	4.9	1.73
6	108	4.7	1.56
8	115	7.2	1.7
10	117	4.4	1.73
12	111	7.4	1.79
16	113	7.4	1.82
19	111	6.7	1.87
22	106	4.0	1.8

Test νηστείας (συνέχεια)

Χρόνος (ώρες από την έναρξη)	Γλυκόζη (mg/dl)	Ινσουλίνη (μU/ml)	C-Πεπτίδιο (ng/ml)
24	85	2.4	1.83
27	63	3.5	1.24
29	58	5.2	1.53
31,5	74	10	4.42
33.5	34	26.4	12.0

Arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling for insulinoma (eg.)

Artery	Time, seconds	Serum hepatic vein insulin, $\mu\text{U/mL}$
Superior mesenteric	0	69
	30	130
	60	150
	120	120
Gastroduodenal	0	63
	30	61
	60	71
	120	65
Splenic	0	68
	30	99
	60	100
	120	91

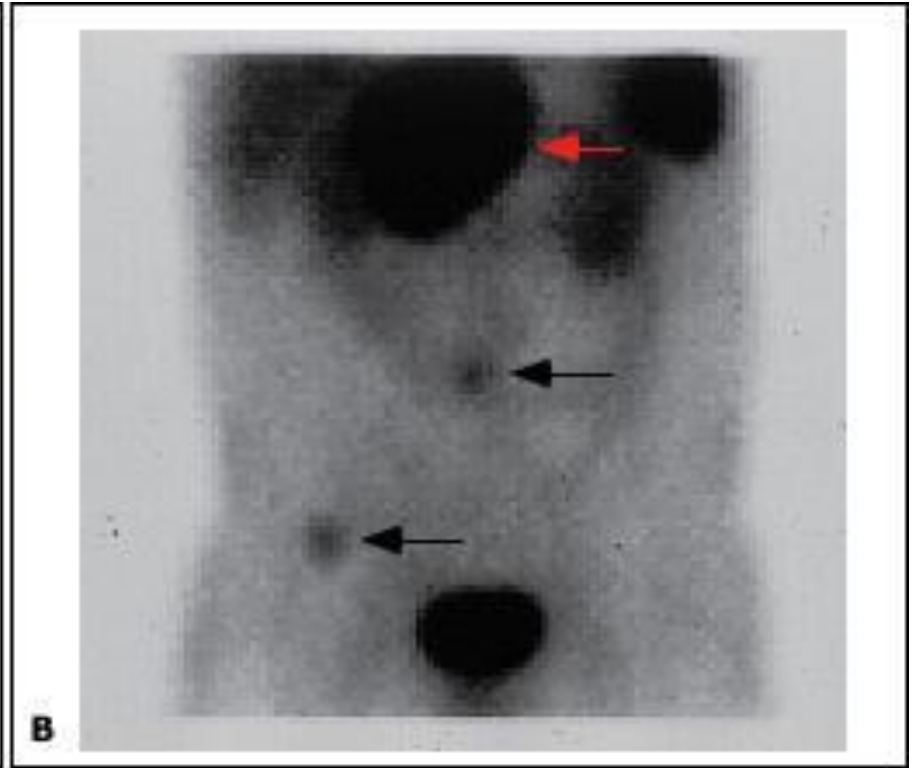
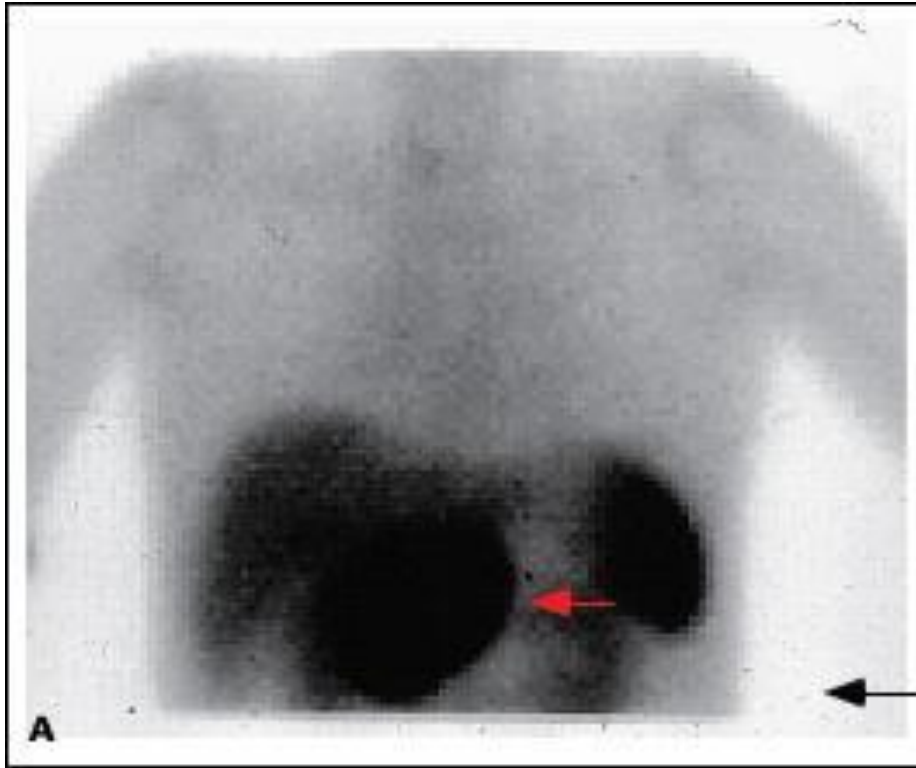
Ινσουλίνωμα

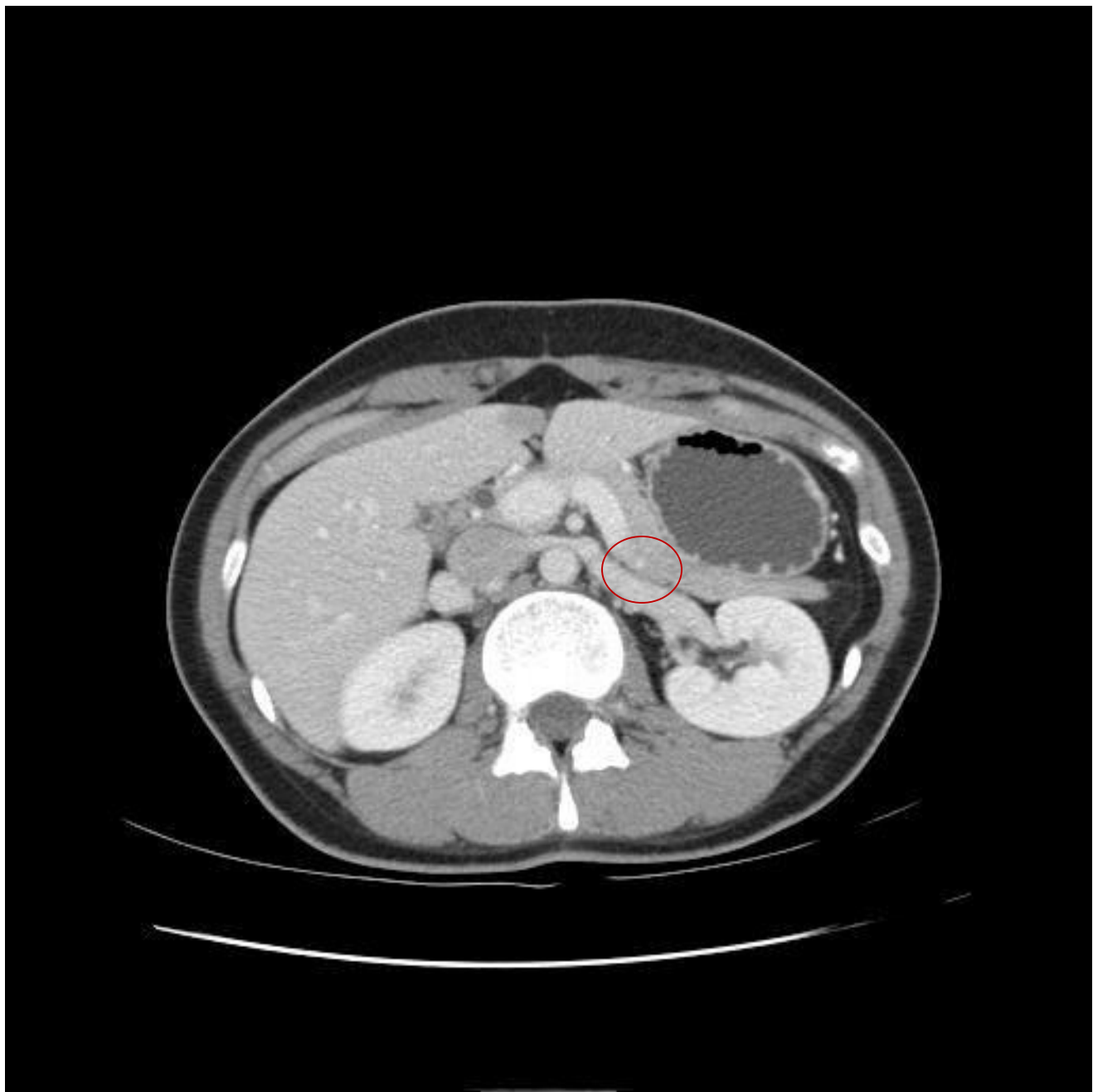
- πρώτο διαγνωσμένο περιστατικό 1027 (κακόηθες), 1929 πρώτη θεραπεία με χειρουργική εξαίρεση.
- Κλινική εικόνα: σοβαρή υπογλυκαιμία νηστείας (πολύ σπάνια μόνο μεταγευματική), σοβαρά νευρογλυκοπενικά συμπτώματα, αύξηση βάρους (18%), «επιληπτικές κρίσεις/ψυχιατρική νόσος».
- Επίπτωση: 4 / 1.000.000*έτος, 60% γυναίκες (MEN1 ~8-10%, πολλαπλά)
- Μέση ηλικία εμφάνισης: 47 έτη
- Κατανομή: 87% μονήρες καλόηθες, 7% πολλαπλά καλοήθη, 6% κακόηθες, 1% διάχυτη υπερπλασία (Mayo clinic)
- Διαφορική διάγνωση: Οικογενής εμμένουσα υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία των βρεφών, νησιδιοβλάστωση, υπογλυκαιμία μετά από γαστρικό bypass.

Ινσουλίνωμα (2)

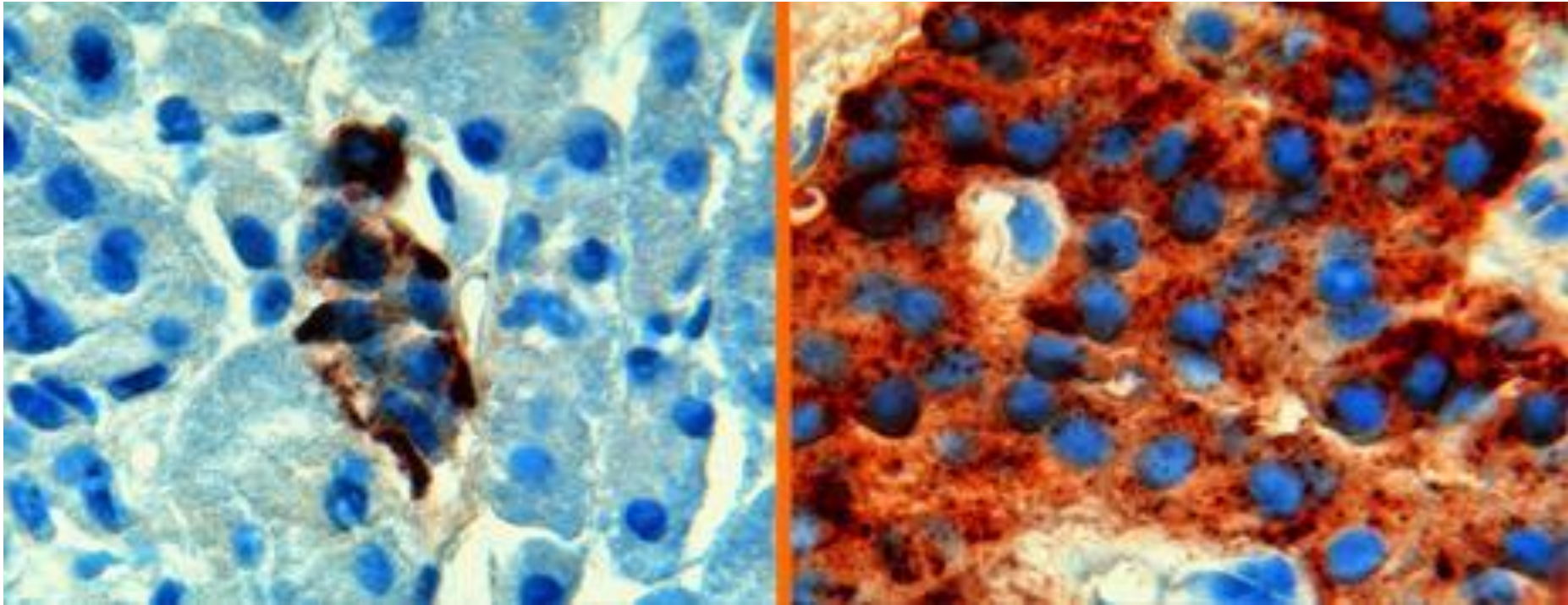
- **κακοήθεια** : κατά WHO όγκος >2 cm, παρουσία μεταστάσεων, ιστολογικά κριτήρια)
- **Θεραπεία** : εκλογής χειρουργική αφαίρεση (εκπυρήνιση ± μερική παγκρεατεκτομή). Συμπτωματική: Διαζοξίδη, οκτρεοτίδη, Lanreotide-SR, βεραπαμίλη, φαινυτοΐνη. Για το κακόηθες στρεπτοζοτοκίνη/δοξορουμπικίνη, τεμοζολαμίδη.
- Υποτροπή 6% στα 10 έτη, 8% στα 20 έτη (21% στο MEN1)
- **Επιβίωση** : όση και του γενικού πληθυσμού (δυσμενέστερη στο μεταστατικό)

Octreoscan





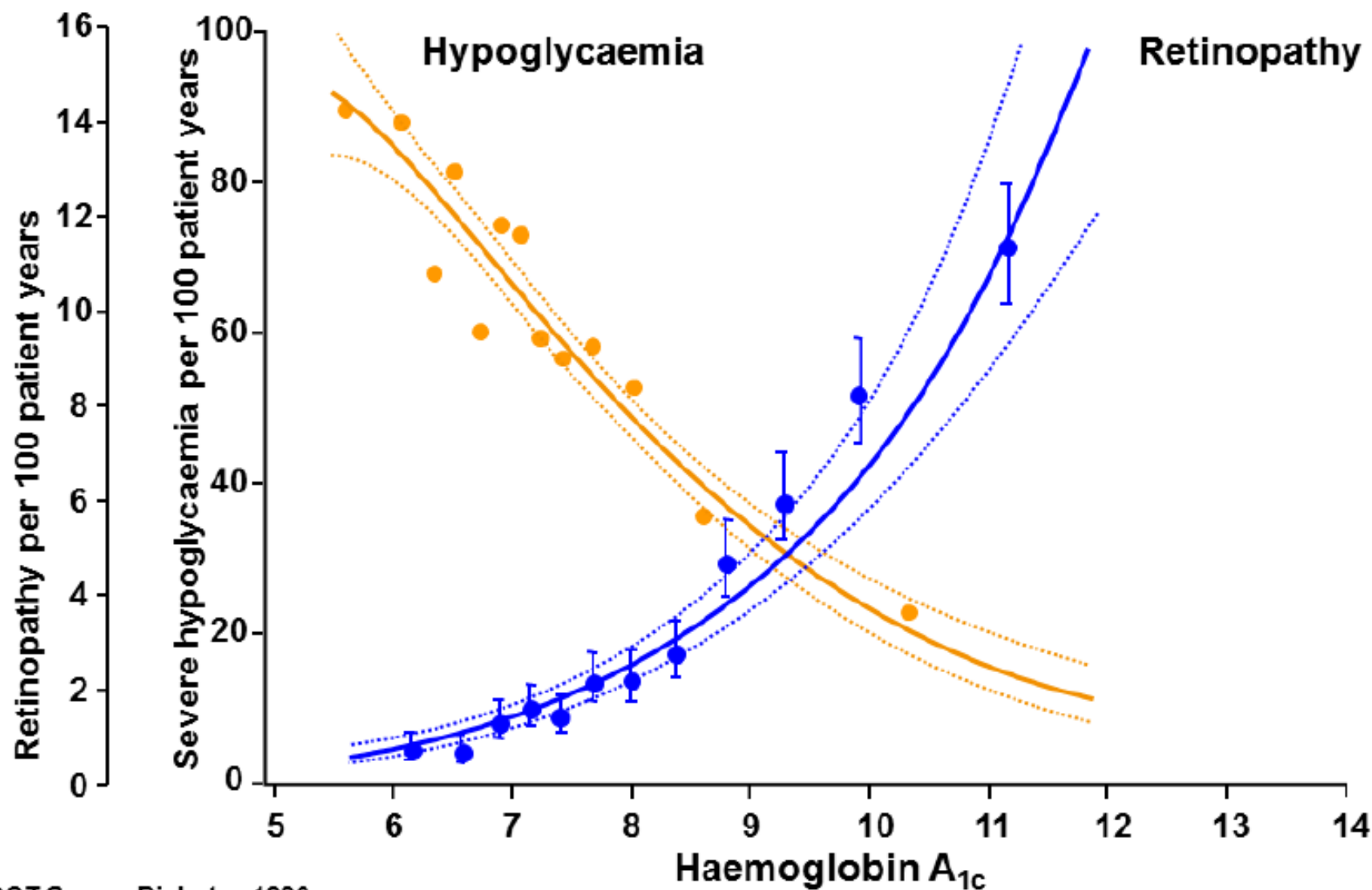




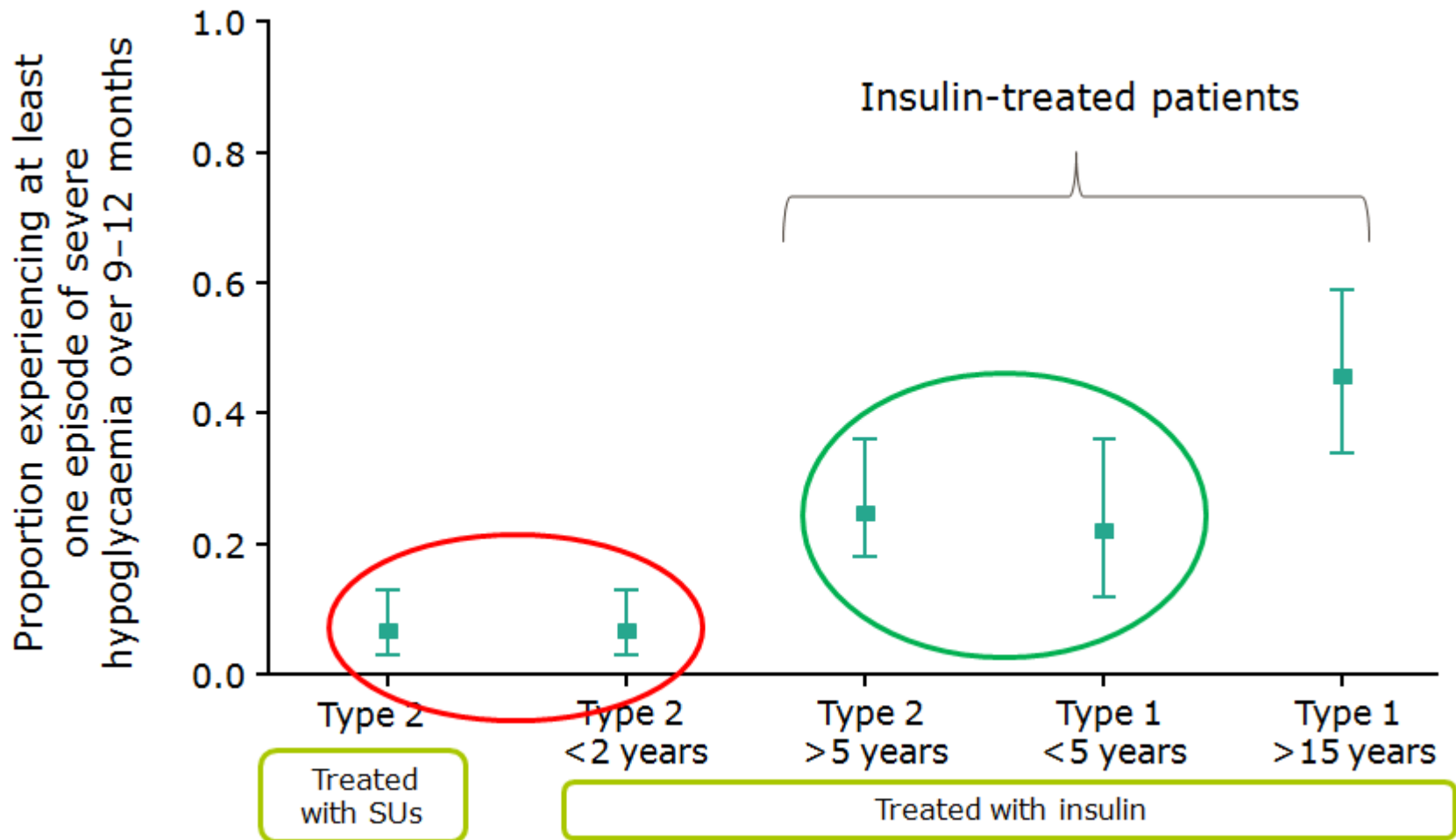
Φυσιολογικός παγκρεατικός ιστός

Ινσουλίνωμα

Intensive Therapy and Risk of Hypoglycemia in the DCCT (T1DM)



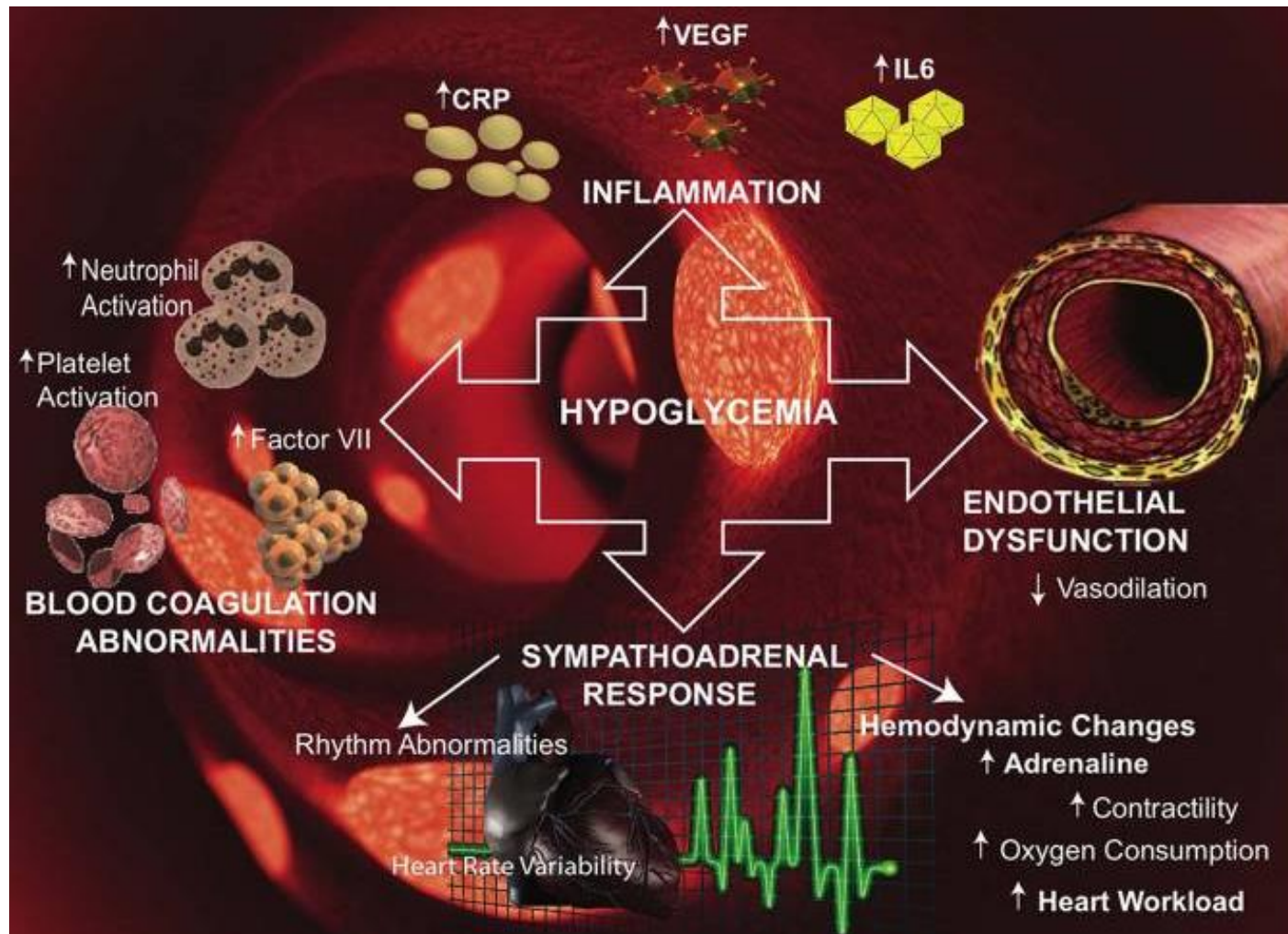
Διάρκεια του διαβήτη και υπογλυκαιμία: ένα πρόβλημα που μεταβάλλεται



Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society

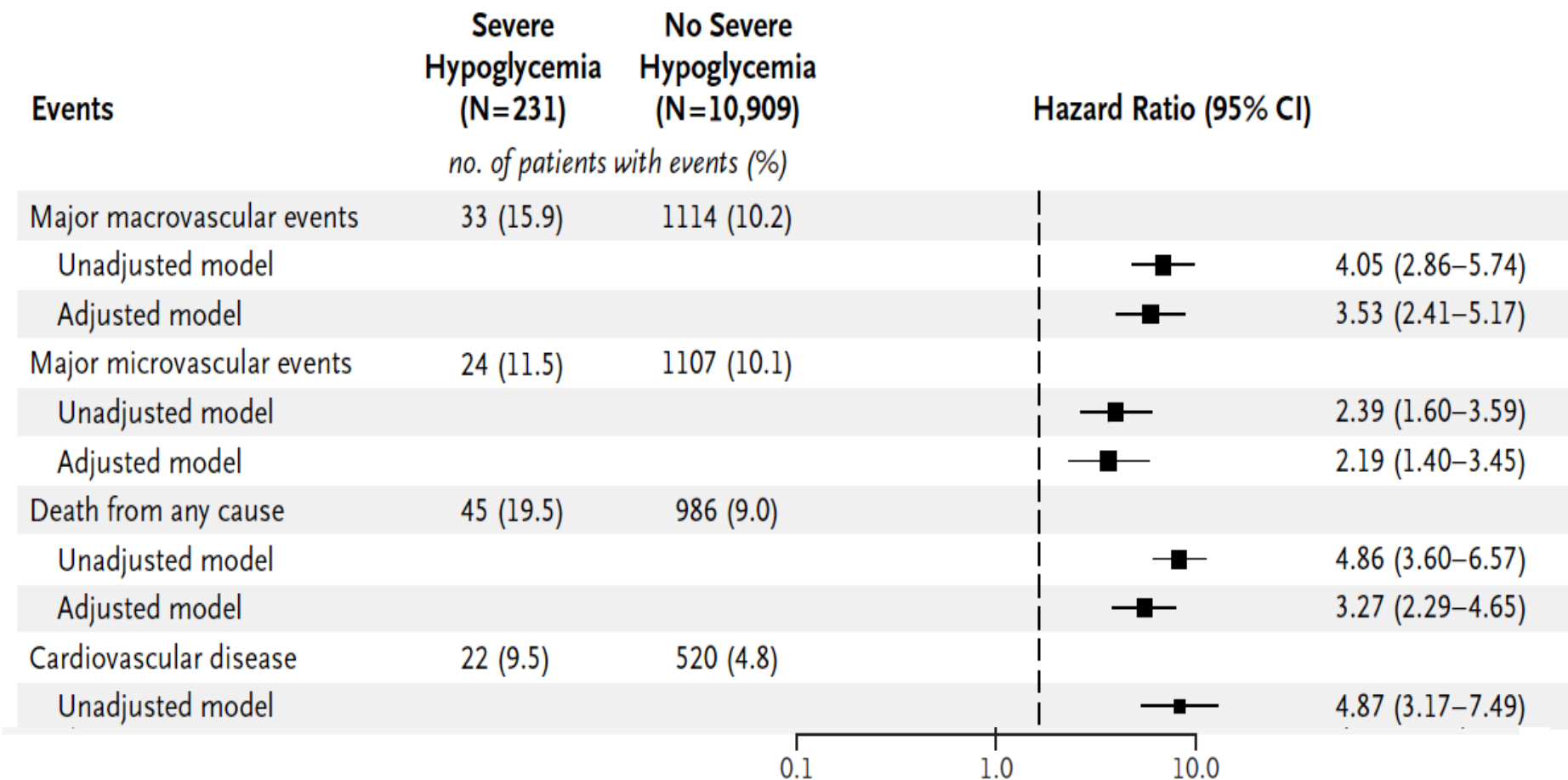
- 115-320 επεισόδια/100 pt.yrs στον τύπο 1
- 35-70 επεισόδια/100 pt.yrs στον τύπο 2
- Η θνητότητα στον τύπο 1 κυμαίνεται από 4-10% λόγω κυρίως κοιλιακών αρρυθμιών
- ACCORD, ADVANCE, VADT: «ένα επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας»
- VADT: «ένα πρόσφατο σοβαρό υπογλυκαιμικό επεισόδιο ήταν ο πιο σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας θανάτου στις επόμενες 90 ημέρες»

Παθοφυσιολογικές επιπτώσεις της υπογλυκαιμίας στο καρδιαγγειακό σύστημα



CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin 6; VEGF, vascular endothelial growth factor

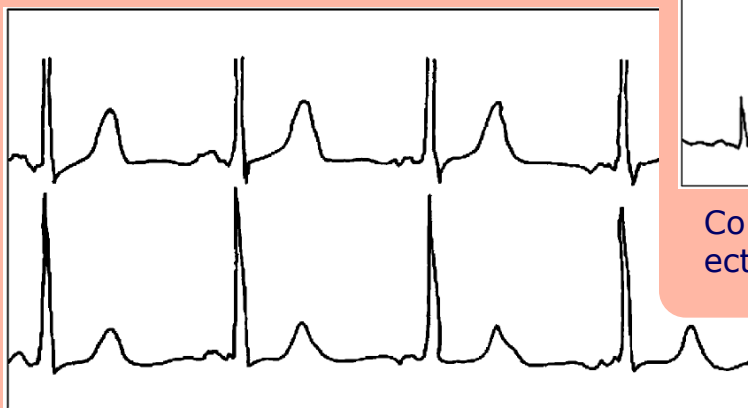
Σοβαρή υπογλυκαιμία και ο κίνδυνος Αγγειακών συμβαμάτων και Θανάτου



Καρδιακή αρρυθμία και νυχτερινή υπογλυκαιμία στο ΣΔ τ1- the 'dead in bed' syndrome



Sinus bradycardia (31 beat

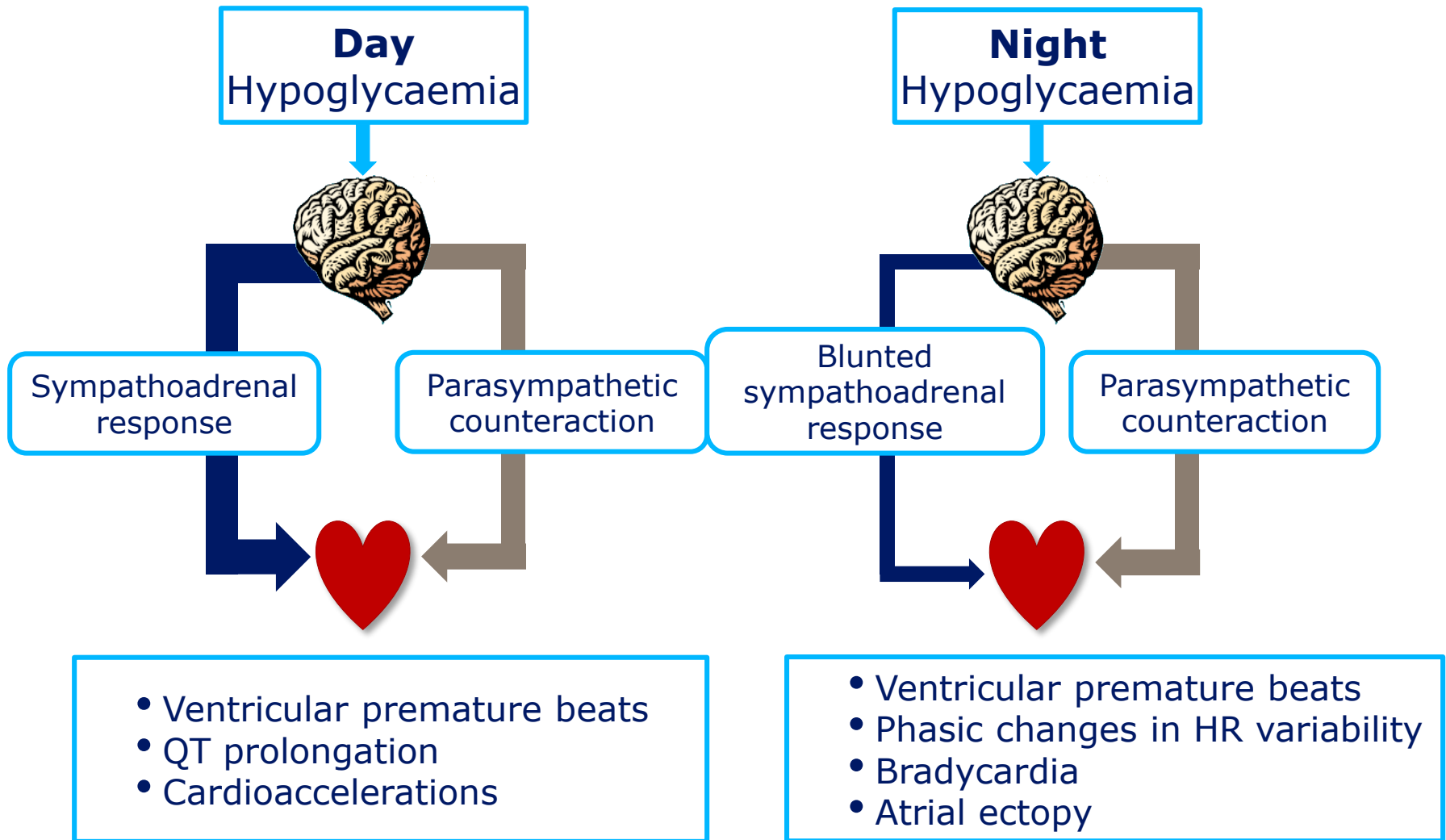


Variable P wave structure

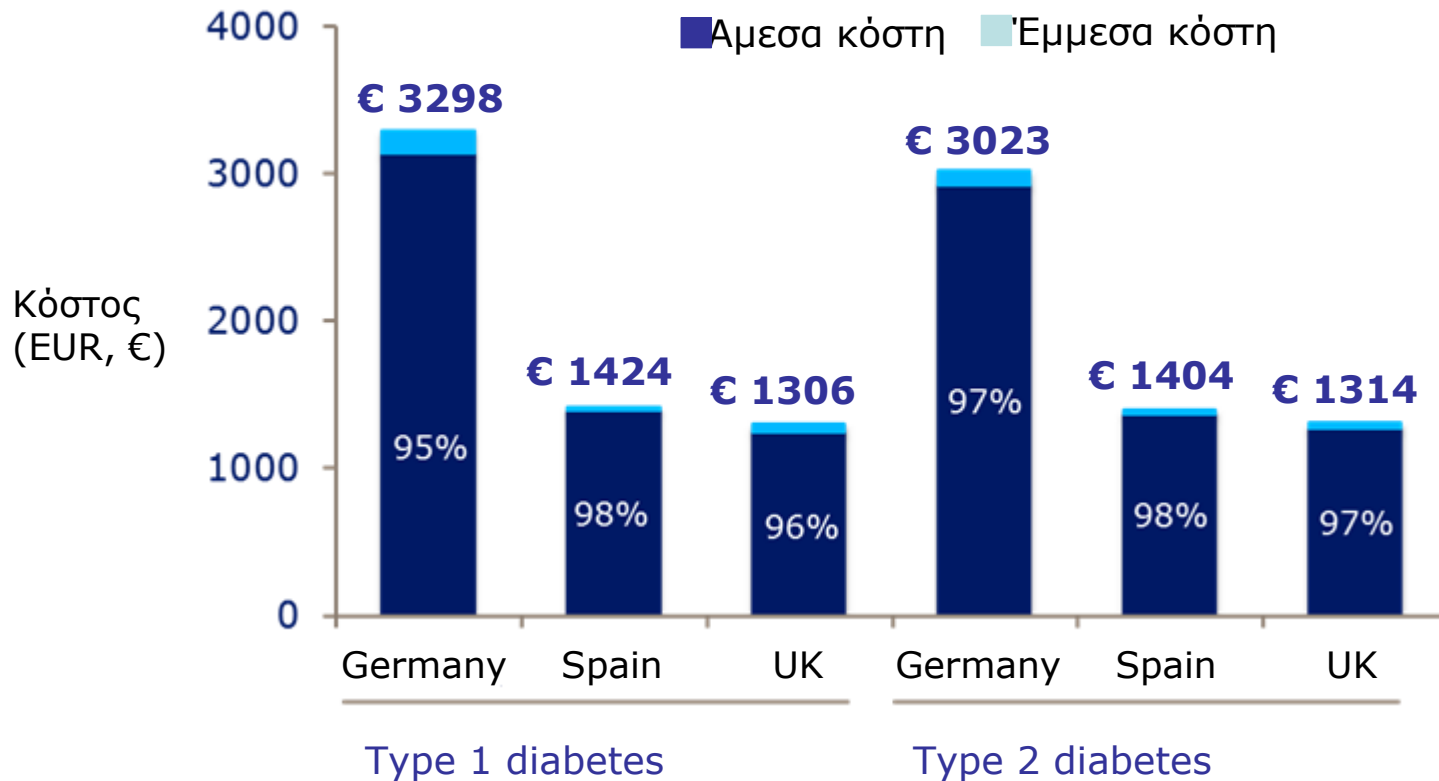


Couplet of multifocal ventricular ectopic beats

Proposed mechanisms for spontaneous hypoglycaemia-induced arrhythmias



Η υπογλυκαιμία κοστίζει...



Total patient sample, n=639 (type 1 diabetes, n=319; type 2 diabetes, n=320)

Hammer et al. JME 2009;12:281-90

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ



Σε ασθενή που επικοινωνεί

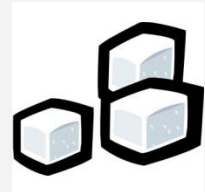
- Λήψη γλυκόζης από το στόμα (χυμός, δισκία) 15-20 g άμεσα και σε 15-20 min
- Λήψη κανονικού γεύματος επειδή η γλυκόζη διαρκεί περίπου 2 h

Σε ασθενή που δεν επικοινωνεί

- Χορήγηση 50 cc γλυκόζης 35% iv
- Γλυκαγόνη 1 mg im σε ΣΔ τύπου I (*δεν αποδίδει σε αλκοολικούς, ηλικιωμένους και άλλους με κενές αποθήκες γλυκογόνου/αργεί περισσότερο από iv γλυκόζη*)
- Θειαμίνη 100 mg iv σε αλκοολικούς (αποφυγή Wernicke εγκεφαλοπάθειας)

Examples of 15 g Simple Carbohydrate

- 15 g of glucose in the form of glucose tablets
- 15 mL (3 teaspoons) or 3 packets of sugar dissolved in water
- 175 mL (3/4 cup) of juice or regular soft drink
- 6 Lifesavers (1=2.5 g of carbohydrate)
- 15 mL (1 tablespoon) of honey



Hypoglycemia

- 6.10 Individuals at risk for hypoglycemia should be asked about symptomatic and asymptomatic hypoglycemia at each encounter. **C**
- 6.11 In patients taking medication that can lead to hypoglycemia, investigate, screen, and assess risk for or occurrence of unrecognized hypoglycemia, considering that patients may have hypoglycemia unawareness. **C**
- 6.12 Glucose (15–20 g) is the preferred treatment for the conscious individual with blood glucose <70 mg/dL [3.9 mmol/L]), although any form of carbohydrate that contains glucose may be used. Fifteen minutes after treatment, if SMBG shows continued hypoglycemia, the treatment should be repeated. Once SMBG returns to normal, the individual should consume a meal or snack to prevent recurrence of hypoglycemia. **B**

Hypoglycemia (continued)

- 6.13** Glucagon should be prescribed for all individuals at increased risk of level 2 hypoglycemia, defined as blood glucose <54 mg/dL (3.0 mmol/L), so it is available should it be needed. Caregivers, school personnel, or family members of these individuals should know where it is and when and how to administer it. Glucagon administration is not limited to health care professionals, particularly with the availability of intranasal and stable soluble glucagon available in autoinjector pens. **E**
- 6.14** Hypoglycemia unawareness or one or more episodes of level 3 hypoglycemia should trigger hypoglycemia avoidance education and reevaluation of the treatment regimen. **E**

Hypoglycemia (continued)

6.15 Insulin-treated patients with hypoglycemia unawareness, one level 3 hypoglycemic event, or a pattern of unexplained level 2 hypoglycemia should be advised to raise their glycemic targets to strictly avoid hypoglycemia for at least several weeks in order to partially reverse hypoglycemia unawareness and reduce risk of future episodes. **A**

6.16 Ongoing assessment of cognitive function is suggested with increased vigilance for hypoglycemia by the clinician, patient, and caregivers if low cognition or declining cognition is found. **B**

Περιστατικό 1

- 76 ετών γυναίκα εισήχθη στην ορθοπαιδική κλινική για αντικατάσταση ισχίου
- Ιστορικό ΣΔ2 από 15ετίας, υπό Γλιμεπιρίδη 6mg την ημέρα και μετφορμίνη 1 gr/μέρα
- Το πρωί της εισαγωγής, και αφού είχε πάρει τα αντιδιαβητικά της στο σπίτι, παραπονέθηκε για ναυτία, έμετο, διάρροια και αρνήθηκε να φάει.

Περιστατικό 1

- Το απόγευμα η ασθενής βρέθηκε στο κρεβάτι της σε κωματώδη κατάσταση
- Ποια είναι η πιθανή αιτία του κώματος?
- Τι θα κάνατε?

Περιστατικό 1

- Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου ήταν κφ
- Αίμα εστάλη για βιοχημικό έλεγχο: μετά από 2 περίπου ώρες το εργαστήριο ενημέρωσε την ορθοπεδική κλινική πως το σάκχαρο αίματος ήταν **20 mg/dl !!!!!**

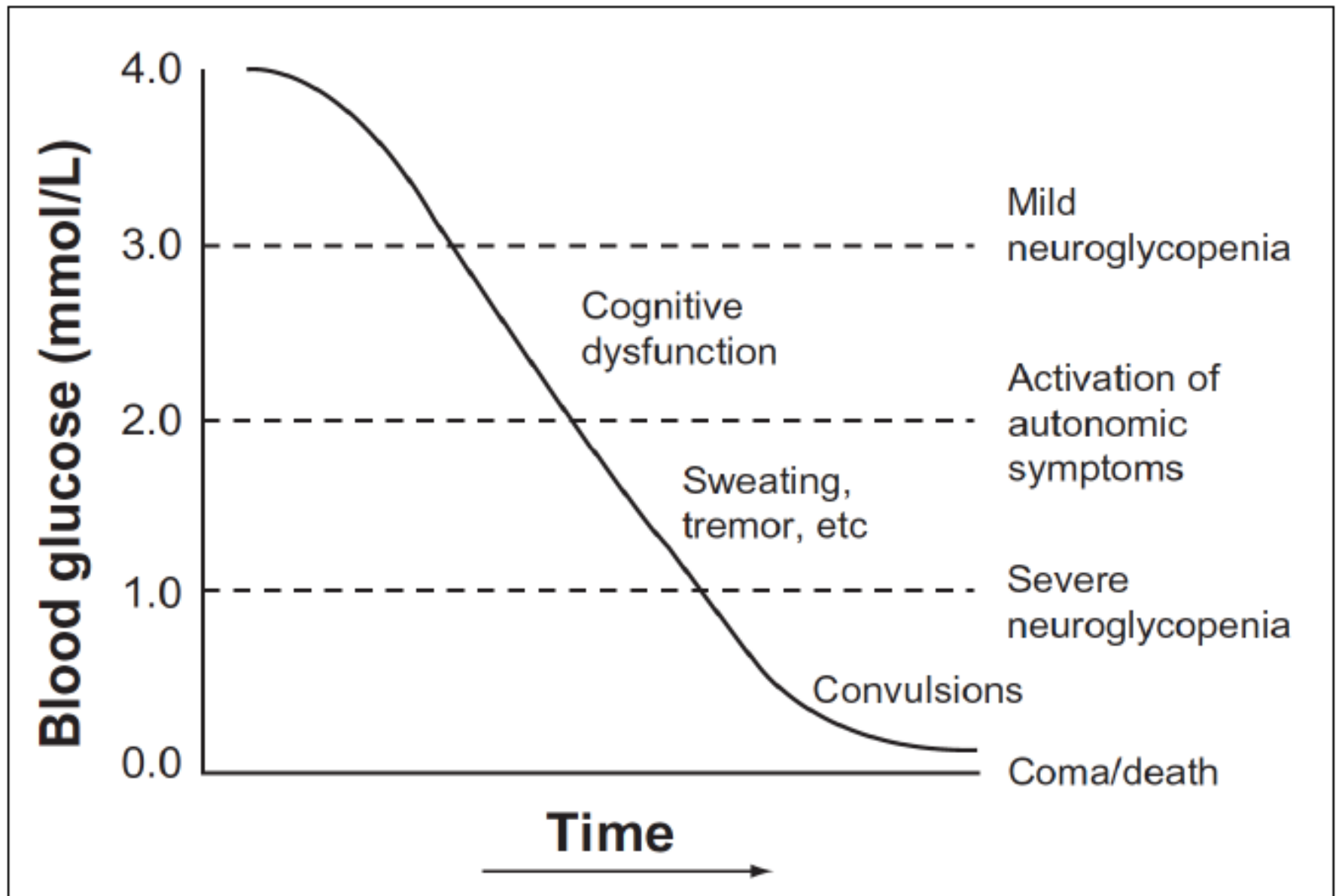
Τι πήγε στραβά με την ασθενή?

- Η γλιμεπιρίδη είναι ισχυρό εκκριταγωγό και μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπογλυκαιμία
- Οι συγγενείς έπρεπε να είχαν ενημερωθεί για τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, και το ιατρικό προσωπικό να έχει δώσει σαφείς οδηγίες για τροποποίηση της αγωγής με το δεδομένο μείωσης πρόσληψης τροφής κλπ
- Η γλυκόζη έπρεπε να παρακολουθείται στενά παρά την κλίνη
- Με το δεδομένο του κώματος έπρεπε να μετρηθεί άμεσα

Πως θα αντιμετωπίσετε την ασθενή?

- Η ασθενής ήταν αναίσθητη, συνεπώς ένα bolus 50ml 35% γλυκόζης χορηγήθηκε, και ακολουθήθηκε από έγχυση 10-20% διάλυμα γλυκόζης, με συνεχή έλεγχο των τιμών σακχάρου.

Hypoglycaemic Symptoms Based on Blood Glucose Levels



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ



Σε ασθενή που επικοινωνεί

- Λήψη γλυκόζης από το στόμα (χυμός, δισκία) 15-20 g άμεσα και σε 15-20 min
- Λήψη κανονικού γεύματος επειδή η γλυκόζη διαρκεί περίπου 2 h

Σε ασθενή που δεν επικοινωνεί

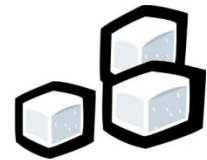
- Χορήγηση 50 cc γλυκόζης 35% iv
- Γλυκαγόνη 1 mg im σε ΣΔ τύπου I (*δεν αποδίδει σε αλκοολικούς, ηλικιωμένους και άλλους με κενές αποθήκες γλυκογόνου/αργεί περισσότερο από iv γλυκόζη*)
- Θειαμίνη 100 mg iv σε αλκοολικούς (αποφυγή Wernicke εγκεφαλοπάθειας)

Examples of 15 g Simple Carbohydrate

- 15 g of glucose in the form of glucose tablets



- 15 mL (3 teaspoons) or 3 packets of sugar dissolved in water



- 175 mL (3/4 cup) of juice or regular soft drink



- 6 Lifesavers (1=2.5 g of carbohydrate)



- 15 mL (1 tablespoon) of honey

Περιστατικό 2

- 82χρονη γυναίκα που προσήλθε αιτιώμενη από 10ετίας περιστασιακά επεισόδια σύγχυσης και υπνηλίας.
- Τα επεισόδια συνέβαιναν 2-3 φορές το χρόνο τυπικά μετά την πρωινή αφύπνιση. Κρατούσαν κάποια λεπτά και υποχωρούσαν με τη λήψη χυμού ή σνακ.
- Τους τελευταίους 8-10 μήνες τα επεισόδια έγιναν συχνότερα και συνέβαιναν και μέσα στην ημέρα.
- Αρχικά ο θεράπων ηρέμησε την ασθενή, και της έδωσε οδηγίες για διαχείριση του stress. Την στιγμή όμως που η ασθενής ετοιμαζόταν να φύγει από το ιατρείο, ανέπτυξε έντονη σύγχυση.
- Μετρήθηκε η γλυκόζη άμεσα και βρέθηκε 28mg/dl. Χορηγήθηκε χυμός και η ασθενής συνήλθε και παραπέμφθηκε για νοσηλεία

Περιστατικό 2

- Κατά την εισαγωγή όλα ήταν κφ, εκτός από την τιμή Σχ 38 mg/dl χωρίς συμπτώματα. Έγινε τεστ νηστείας. Συνεχίστηκε μέχρι να εμφανιστούν συμπτώματα.

Time	Serum Glucose (mg/dl)	Serum Insulin (μU/ml)	Serum C-peptide (ng/dl)	Sulfonylurea
0957	36	13.6	2.3	NEG
1150	50	20.6	2.6	NEG
1330	34	10.7	2.0	NEG
1430	34	6.9	1.3	NEG

- Διάγνωση “οργανική υπερινσουλιναμία”.
- Τιμή ινσουλίνης ≥ 6 μU/ml με γλυκόζη < 45 mg/dl υποδεικνυει απροσφορη έκκριση ινσουλίνης, πιθανό ινσουλίνωμα.

Contrasted abdominal CT scan illustrating enhancing mass at the head of the pancreas.



Saleemah Yasmeen Fahmi, and Philip Raskin Clin Diabetes
2004;22:102-104

Περιστατικό 2

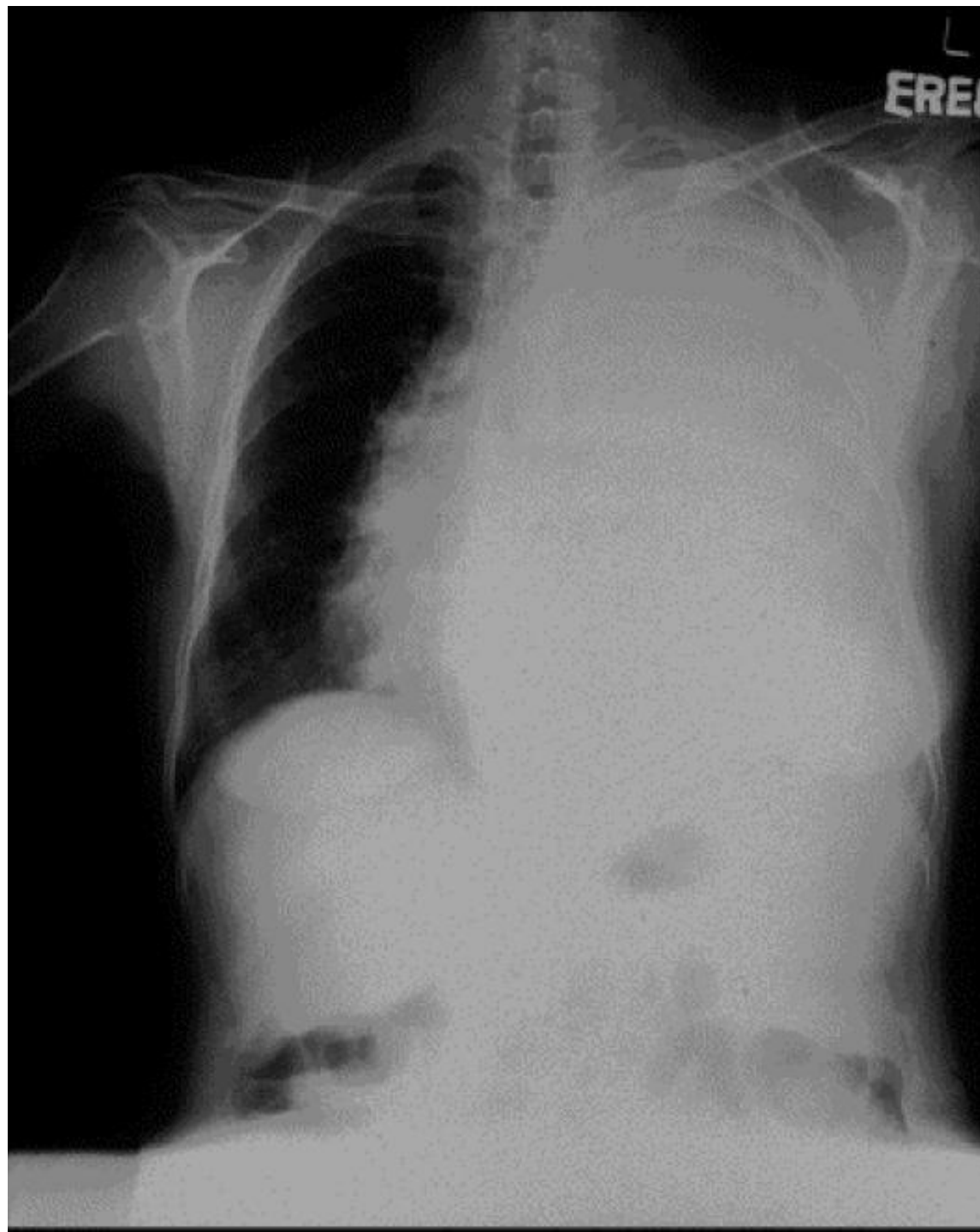
- Εγινε χειρουργική εκπυρήνιση της μάζας
- η γλυκόζη αίματος απεκαταστάθη πλήρως

Ερμηνεία του 72h test νηστείας

Diagnosis	Symptoms	Glucose mg/dL	Insulin μU/mL	C-peptide pmol/L	Proinsulin pmol/L	B-OH-butyrate mmol/L	Δ glucose mg/dL	SU in serum
Normal	No	>40	<3	<200	<5	>2.7	<25	No
Insulinoma	Yes	<45	>3	>200	>5	<2.7	>25	No
Factitious hypoglycemia from insulin	Yes	<45	>3	<200	<5	<2.7	>25	No
Sulfonylurea-induced hypoglycemia	Yes	<45	>3	>200	>5	<2.7	>25	Yes
Hypoglycemia mediated by IGFs	Yes	<45	>3	<200	<5	<2.7	>25	No
Non-insulin-mediated hypoglycemia	Yes	<45	<3	<200	<5	>2.7	<25	No
Inadvertent feeding during the fast	No	>45	<3	<200	<5	<2.7	>25	No
Nonhypoglycemic disorder	Yes	>40	<3	<200	<5	>2.7	<25	No

Περιστατικό 3

- Γυναίκα 67 ετών προσεκομίσθη στα ΤΕΠ από το σύζυγο, ο οποίος τη βρήκε κάθιστη και χωρίς αισθήσεις το πρωί.
- Σχ στα ΤΕΠ **24mg/dl**, αποκαταστάθηκε με χορήγηση iv calorse
- Μη αξιοσημείωτο ιστορικό, εργαστηριακά κφ
- Κλινική εξέταση: μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος AP
- Εισήχθη στην κλινική, όπου εμφάνισε άλλα 2 αυτόματα υπογλυκαιμικά επεισόδια με ινσουλίνη πλήρως κατεσταλμένη
- Εγινε short Synacthen και αποκλείστηκε η επινεφριδιακή ανεπάρκεια
- Εγινε Α/α θώρακος, CT θώρακος, Α/Κ κοιλίας



SC: J
SN 191.0
Ln: 12+C

67

16 Aug 00
512

DFOV 30.4cm
STND

R
1
5
0

L
1
5
4

kV 150
mA 220

Large A
10.0 mm/1.0:1
Tilt : 0.0
1.0 m/HE 10:46:07/11.00
W:400 L:55

P 152

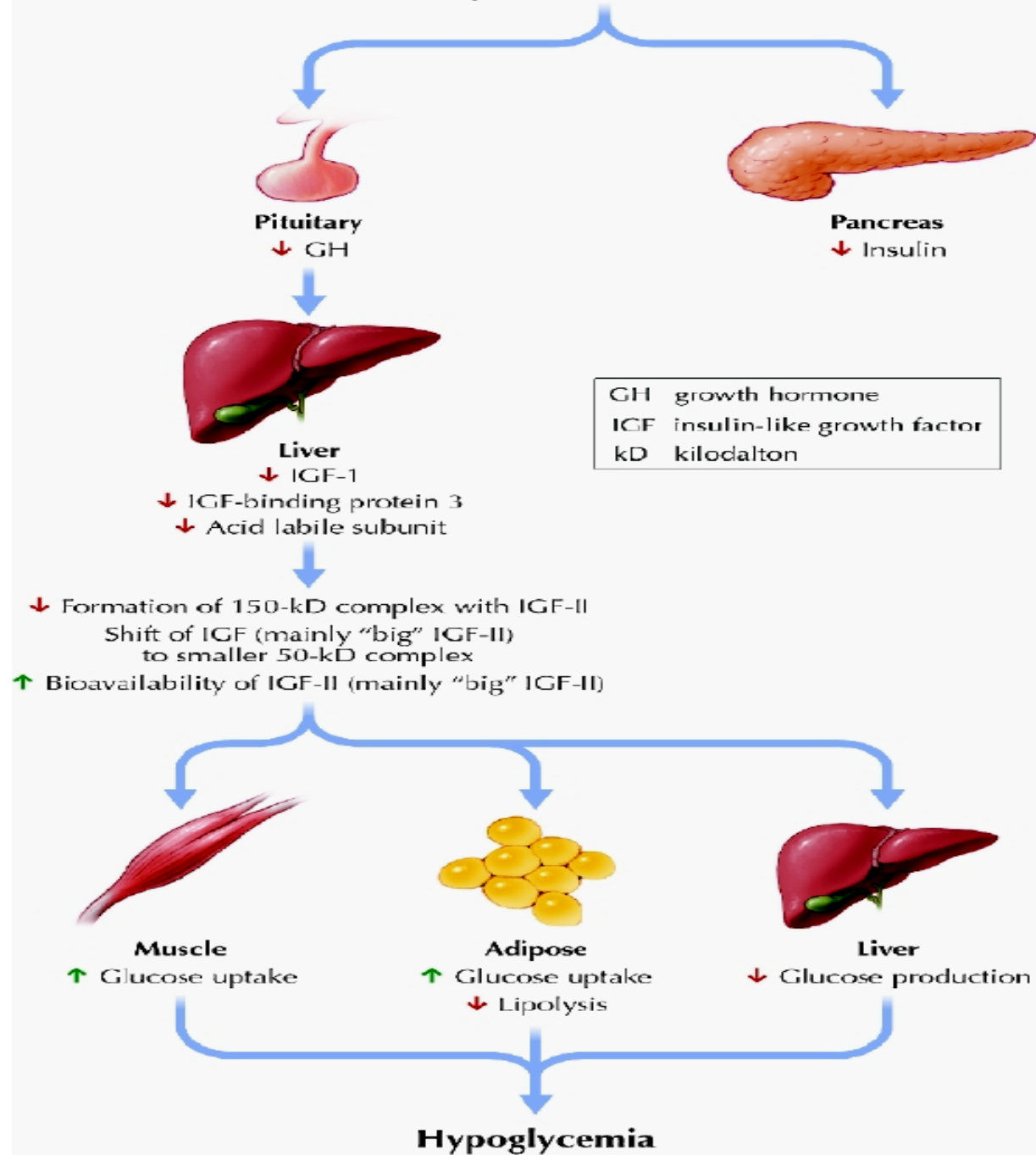
Περιστατικό 3

- Πάγκρεας, ήπαρ κφ,
- Συμπαγής ευμεγέθους μάζα στον υπεζωκότα AP, που προκαλούσε πλήρη ατελεκτασία του πνεύμονα
- Βιοψία δια βελόνης της μάζας έδειξε ινώδες νεόπλασμα, θετικό για CD34, υποδηλώνοντας πιθανή non-islet cell tumour hypoglycemia δευτεροπαθή σε υπεζωκοτικά ίνωμα
- Ο insulin-like growth factor (IGF)-I και total IGF-II επίπεδα ήταν φυσιολογικά 10.6 (normal range 5.0–22.5) nmol/L και 111.9 (normal range 55–150) nmol/L αντίστοιχα.
- Αυξημένο επίπεδο “big” IGF-II (75 [normal < 14] nmol/L) και αυξημένο IGF-II/IGF-I ratio (11.3 [normal < 10]) επιβεβαίωσε τη διάγνωση
- Η ασθενής χειρουργήθηκε, και τα υπογλυκαιμικά επεισόδια υποχώρησαν

- Και ο IGF- I και ο IGF-II είναι δομικά παρόμοιοι με την ινσουλίνη, με 50% κοινά αμινοξέα.
- Η ινσουλίνη παράγεται μόνο από τα παγκρεατικά β-κύτταρα, ενώ ο IGF-I παράγεται κυρίως στο ήπαρ και ο IGF-II παράγεται σε πολλούς ιστούς. Έχουν τους δικούς τους υποδοχείς, αλλά συνδέονται με τους υποδοχείς των υπολοίπων με άλλοτε άλλη συγγένεια.
- Ο IGF-I, μια 70-amino acid πρωτεΐνη, συμμετέχει στην ανάπτυξη του μυοσκελετικού. Ο ρόλος του IGF-II, μια 67-amino acid πρωτεΐνη δεν έχει πληρως διευκρινισμένο ρόλο.
- Ο “big” IGF-II, μια μεγαλύτερου μοριακού βάρους μορφή του IGF-II, αντιπροσωπεύει φυσιολογικά μόνο το 10%–15% του ολικού IGF
- Φυσιολογικά, το 70%–80% του κυκλοφορούντα IGF συνδέεται με το insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) και μια άλλη πρωτεΐνη που λέγεται acid labile subunit και σχηματίζει ένα ανενεργό σύμπλεγμα 150-kD.
- Η σύνδεση αυτή εμποδίζει τα συμπλοκα να προκαλέσουν υπογλυκαιμία

- Κάποιοι όγκοι κυρίως μεσεγχυματικοί, μπορεί να υπερπαράγουν “big” IGF-II.
- Στους ασθενείς που εμφανίζουν non-islet cell όγκους, ο “big” IGF-II αντιπροσωπεύει περίπου το 77% του ολικού IGF.
- ο “Big” IGF-II δεν συνδέεται με την IGFBP-3, ώστε υπάρχουν λιγότερα IGF–IGFBP σύμπλοκα να συνδεθούν με την acid labile υπομονάδα για να σχηματίσουν το 150-kD σύμπλεγμα.
- Αντίθετα, ο “big” IGF-II φτιάχνει μικρότερα 50-kD συμπλέγματα, αφήνοντας περισσότερα μόρια IGF-II ελεύθερα.
- Αυτό οδηγεί σε υπογλυκαιμία.

↑ "Big" IGF-II from tumour



Περιστατικό 4

- Μία 55χρονη γυναίκα προσήλθε στο εξωτερικό ιατρείο αιτιώμενη πολλαπλά επεισόδια ζάλης, και ταραχής 3-4 ώρες μετά τα γευματα τον τελευταίο χρόνο.
- Χωρίς λοιπό ιστορικό. Εμμηνόπαυση από 2ετίας.
- Ήταν παχύσαρκη (Wt 77.8kg, BMI 32kg/m², waist circumference 104cm). Πήρε 10 κιλά από έτους. Δε γυμνάζεται.
- Εμφάνιζε σημάδια ινσουλινοαντοχής (μελανίζουσα ακάνθωση και ακμή/πανάδες).
- Γλυκόζη νηστείας 98mg/dl, HDL 34mg/dl triglycerides 210 mg/dl.
- Για θρησκευτικούς λόγους έκανε νηστεία 24ωρη συχνά και ποτε σε παρατεταμένη νηστεία δεν εμφάνιζε αυτά τα επεισόδια.
- Της συνεστήθη να μετράει σάκχαρα στα επεισόδια

Table 1: Details of events where patient was symptomatic.

Sr No of episodes	Time elapsed post meal	Glucometer reading	Relief by biscuits/ chocolates	Time taken to get relived of symptoms
1	2h 45mins	54mg/dl	yes	10-15mins
2	2h 40mins	46mg/dl	yes	10-15mins
3	3h 10mins	56mg/dl	yes	10-15mins
4	3h 05mins	52mg/dl	yes	10-15mins

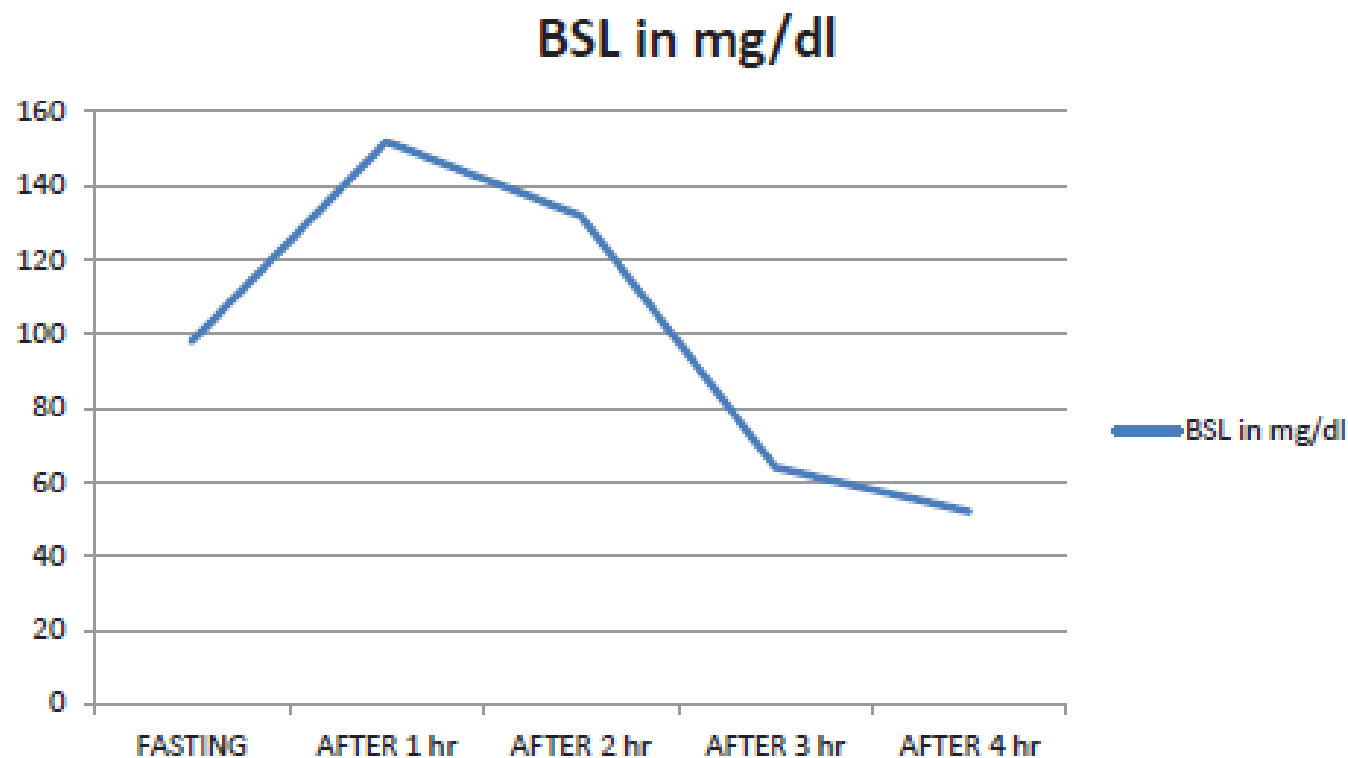


Figure 1: Profile of Egtt.

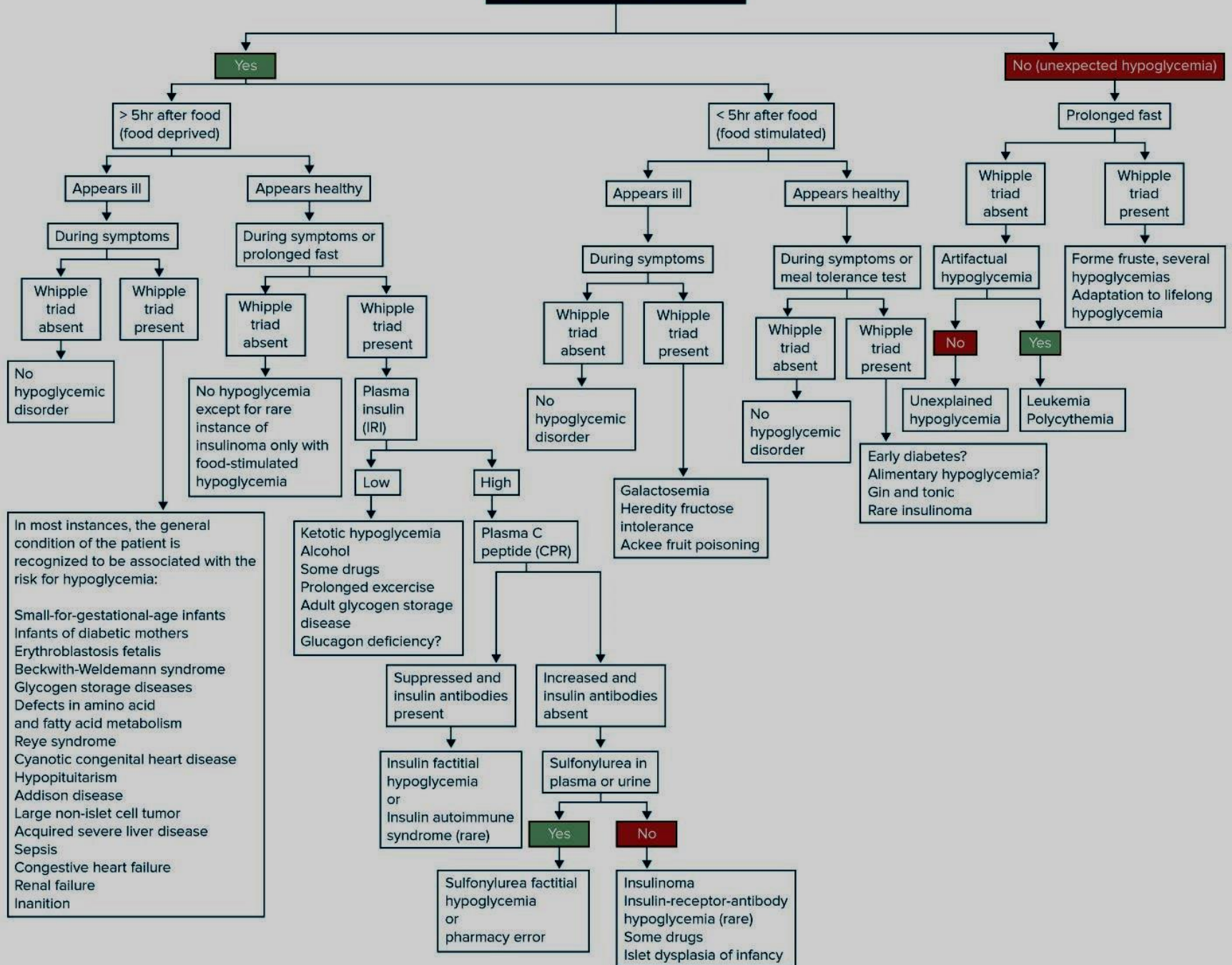
Table 2: Insulin and c peptide levels at fasting and at 4th hour of eGTT.

	At fasting	4hr of eGTT
Insulin (μ U/ml)	14	22
C-Peptide (nmol/l) (0.5-2.0nmol/l)	0.72	0.92

Ετέθη η διάγνωση της μεταγευματικής
αντιδραστικής υπογλυκαιμίας.

- Συνεστήθη απώλεια βάρους, δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη
- Ασκήση!!!!
- Ακαρβόζη 50 mg χ 3

Spontaneous Symptoms



Hypo??

